

6

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-100453

(43)Date of publication of application : 12.04.1994

(51)Int.Cl.

A61K 31/70

A61K 31/70

A61K 31/70

C07H 15/18

(21)Application number : 04-251493

(22)Date of filing : 21.09.1992

(71)Applicant : NIPPON TERUPEN KAGAKU KK

(72)Inventor : FUJITA TOMOYUKI

TSUDA HIROSHI

MIYATAKE KAZUTAKA

NAKANO OSAHISA

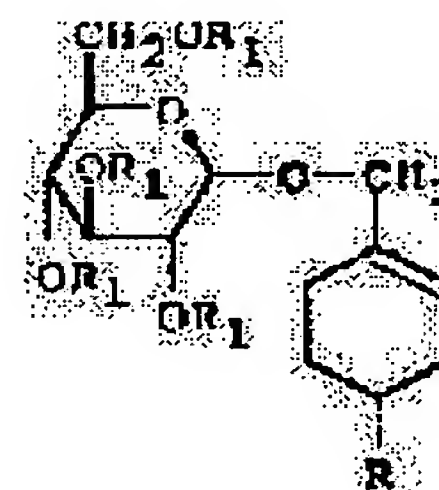
NAKAYAMA MITSURU

(54) BLOOD SUGAR VALUE ELEVATION-INHIBITING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a blood glucose value elevation-inhibiting agent containing a monoterpene glucoside as an active ingredient, inhibiting the digestion of saccharides, suppressing the absorption of the saccharides in small intestines, and useful for the prevention of postcibal blood glucose value elevation and for obesity-resistant activity.

CONSTITUTION: The agent contains a compound of the formula (R is H, 1-3C alkyl or alkenyl; OR₁ is OH, group capable of being easily derived into the OH), e.g. 1-perillyl- β -D-glycopyranoside as a main ingredient. A conventional recipient, a conventional preparation carrier, other additives, etc., are further added and then prepared into granules, tablets, capsules, etc. The agent is administered at a dose of 0.1-5mg/kg a day for an adult when orally administered. The compound of the formula specifically inhibits sucrase existing in small intestines, and is thereby useful for hyperglycedmia, obesity caused by the hyperglycemia, adiposis, hyperlipemia, diabete, prediabete, etc. The agent is further useful as a healthy food for the prevention of abnormal metabolisms, as an animal feed additive, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

23.08.1999

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3253366

[Date of registration]

22.11.2001

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

シズジ・セ・カ

モノテルペン

⑥

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-100453

(43)公開日 平成6年(1994)4月12日

(51)Int.Cl. ⁵ A 6 1 K 31/70 C 0 7 H 15/18	識別記号 ADP ACN ADN	庁内整理番号 8314-4C	F I	技術表示箇所
--	---------------------------	-------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21)出願番号 特願平4-251493
(22)出願日 平成4年(1992)9月21日

(71)出願人 000229254
日本テルペン化学株式会社
兵庫県神戸市中央区脇浜町1丁目4番10号
(72)発明者 藤田 智之
堺市大野芝町23 大野芝宅舎 4-115
(72)発明者 津田 寛
神戸市中央区脇浜町1-4-10 日本テル
ペン化学株式会社内
(72)発明者 宮武 和孝
和泉市光明台2-27-3
(72)発明者 中野 長久
堺市金岡町2276-1
(74)代理人 弁理士 野河 信太郎

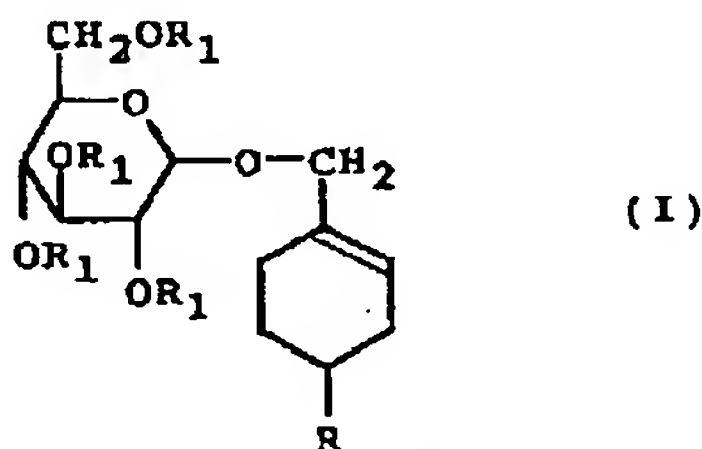
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血糖上昇抑制剤

(57)【要約】

【構成】 式(I)

【化1】



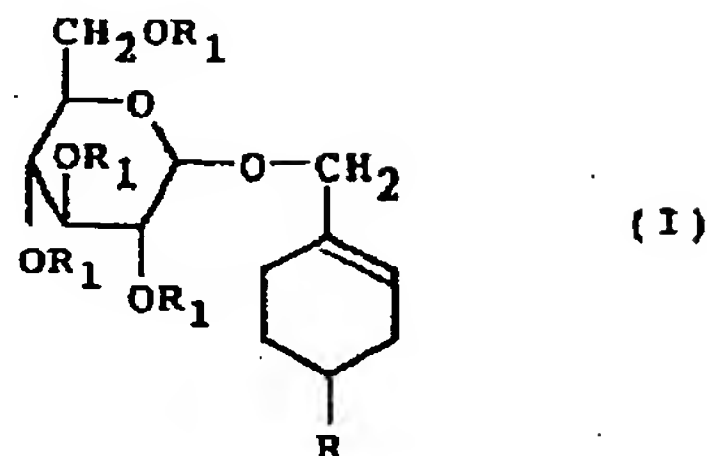
(式中、Rは水素原子又は炭素数1～3の直鎖又は分枝状のアルキル又はアルケニル基、OR₁は水酸基又は水酸基に容易に誘導しうる基を示す。)で示される構造を有するモノテルペン配糖体を主成分に含有することからなる血糖値上昇抑制剤。

【効果】 糖類の消化を阻害することにより、小腸での糖の吸収を抑制し、食後の血糖値上昇の抑制や抗肥満活性等が期待できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



(式中、Rは水素原子又は炭素数1～3の直鎖又は分枝状のアルキル又はアルケニル基、OR₁は水酸基又は水酸基に容易に誘導しうる基を示す。)で示される構造を有するモノテルペン配糖体を主成分に含有することからなる血糖上昇抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、モノテルペン配糖体を主成分とする血糖上昇抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】糖代謝異常による糖尿病、肥満症、高脂血症の治療には、薬物療法と食事療法があり、薬物療法としては、インスリン療法と血糖降下剤療法がある。インスリン療法は、糖代謝障害の原因であるインスリンの不足を外部投与で補うものであるが、高価であり、患者自身が注射するため技術的な問題がある、インスリン非依存性糖尿病には効果がない等の問題点があった。

【0003】また血糖降下剤には副作用があったり、使用法が制限される等の問題点が指摘されている。食事療法は血糖値をコントロールするために、標準体重から算出した必要かつ十分な栄養をバランスよく摂取するものであり、摂取エネルギーの制限を伴うことがある。特に食後の高血糖値の調節が不十分である場合には、糖尿病合併症の進行の恐れもある。従って、食事療法は調理上の工夫が必要であり、また長期に渡って患者に大きな精神的肉体的負担をかけるため、必ずしも満足すべき結果が得られていないのが現状である。

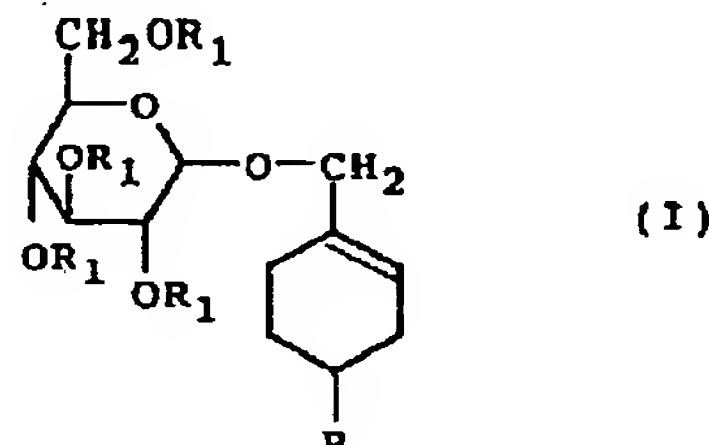
【0004】これらの問題を解決するため、糖質の消化吸収を抑制する物質を見出す研究が行われている。例えば、ヨーロッパ特許出願第0474358号には、植物から抽出したシクロヘキセンテトラオールに属するコンズリトール及びその誘導体が血糖上昇抑制効果があることを開示している。そこで、発明者らは広く植物界に配糖体および疑似オリゴ糖が存在することに注目し、シソ科植物由来のモノテルペン配糖体が二糖類の加水分解を阻害することによって、糖質の消化吸収を抑制する作用、つまり、血糖上昇抑制作用を有することを見出し、さらに多数のモノテルペン配糖体の生理活性を種々検討を行った結果、本発明を完成するに至った。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、式(1)

【0006】

【化2】



(式中、Rは水素原子又は炭素数1～3の直鎖又は分枝状のアルキル又はアルケニル基、OR₁は水酸基又は水酸基に容易に誘導しうる基を示す。)で示される構造を有するモノテルペン配糖体を主成分に含有することからなる血糖上昇抑制剤が提供される。

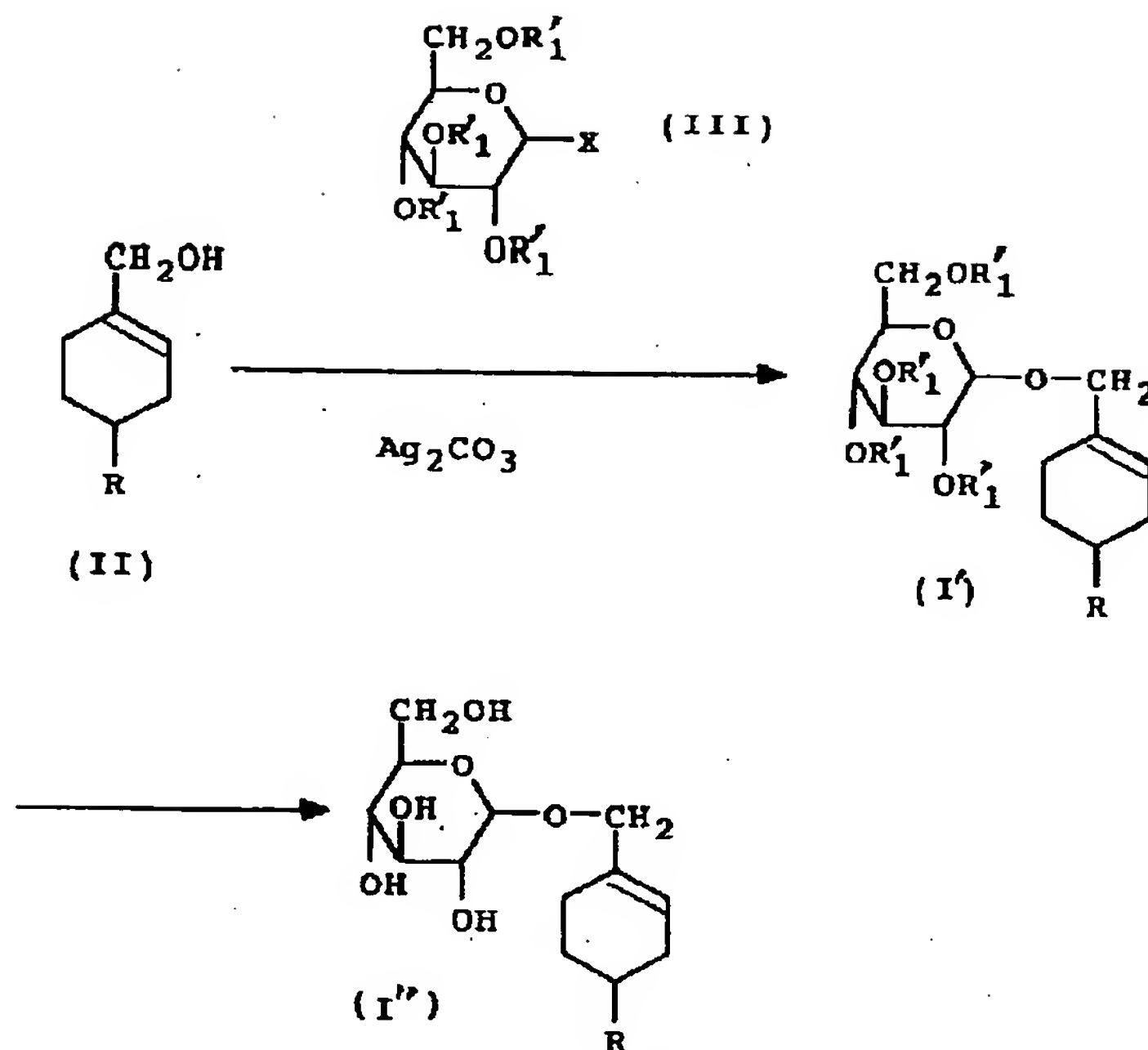
【0007】上記式(1)において、Rの炭素数1～3の直鎖又は分枝状のアルキル基又はアルケニル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基又はイソプロペニル基であり、好ましくはイソプロピル基又はイソプロペニル基である。

【0008】また、OR₁における水酸基に容易に誘導しうる基としては、例えば、水酸基の保護基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、糖の化学で水酸基の保護基として通常用いられるもの、具体的には、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、プロピル、イソプロピル、ピバロイル、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、p-フェニルベンゾイル、エトキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロフェノキシカルボニル、3-ベンゾイルプロピオニル、ベンゾイルホルミル等のアシル型保護基、トリメチルシリル、ジメチルエチルシリル、ベンジル、p-メトキシベンジル等のエーテル型保護基等を挙げることができる。上記の水酸基の保護基は生体内で容易に水酸基に誘導しうる基が好ましい。なお、本発明の化合物(1)において、各OR₁が必ずしも同一になるように保護基で保護されている必要はなく、異なった保護基で保護されていてもよい。なお、OR₁は全て水酸基であることが好ましい。

【0009】式(1)で表される化合物のうち、Rがイソプロペニル、OR₁が水酸基の化合物は1-ペリリル-β-D-グルコピラノシド(ペリロシドA)であり、シソ科植物から特開平3-287597号公報に記載の方法を利用して抽出分離することができる。一方、式(1)において、Rがイソプロペニル以外の化合物は全て新規物質と考えられ、これらは後述の合成法によって製造することができる。例えば、次式に示すように、

【0010】

【化3】



(式中、Rは水素原子又は炭素数1～3の直鎖又は分枝状のアルキル又はアルケニル基、OR₁'は水酸基に容易に誘導しうる基を示す。)式(II)で表されるアルコールに炭酸銀の存在下、式(III)の化合物を反応させることによって行われる。

【0011】この反応は、コーニッヒ・クノール反応を利用するもので、通常有機溶媒(例えばエチルエーテル、ジオキサン等)中、室温～若干高められた温度で行われる。反応後、溶媒を除去し、残渣を、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、その溶離液を濃縮し、さらに濃縮物を再結晶すると目的物の結晶を得ることができる。

【0012】また、式(I')の化合物は、アルカリ加水分解に付すことにより、式(I)のR₁が全て水素原子である化合物(式(I''))に導くことができる。なお、上記の合成法で、式(III)の化合物としてβ-D-グルコピラノース誘導体を用いた場合にはβ-異性体を得られるが、これに対応するα-異性体、β-異性体及びα-異性体の混合物も本発明の化合物に含まれる。しかしながら、本発明の式(I)の化合物はβ-異性体であるのが好ましい。

【0013】本発明の化合物(I)(特にOR₁が水酸基の化合物)は、人間および人間以外の動物の小腸に存在するシュクラーゼを特異的に阻害するために、例えば、血糖上昇抑制作用を有しており、過血糖症状および過血糖に起因する種々の疾患、例えば、肥満症、脂肪過多症、過脂肪血症(動脈硬化症)、糖尿病、前糖尿病等に有用な化合物である。また本発明の化合物は代謝異常予防のための健康食品として、健康な人にも適している。さらに、低脂肪の良質の食用獣肉を得るための家畜

類の飼料添加剤としても有用である。つまり、本発明の化合物は医薬品、食品添加物、健康食品又は動物用飼料添加物等として有用である。なお、医薬品以外の用途においては、上記の青ジソからの抽出物を未精製のまま使用してもよい。

【0014】本発明の化合物は経口的に投与することが好ましい。本発明の化合物は、医薬的に受容な賦形剤、薬学的に許容できる製剤用担体、無毒性担体又はその他の添加物、例えば、結合剤(予めゼラチン状にしたコーンスターチ、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等)、増量剤(乳糖、微結晶セルロース、リン酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ等)、充填剤(ラクトース、糖類、とうもろこし澱粉、燐酸カルシウム、ソルビトール、グリシン等)、崩壊剤(馬鈴薯澱粉等)、又は湿潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム等)を含む組成物として、公知の方法により、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等に製剤化することができる。なお、これら顆粒剤、錠剤、カプセル剤等を製造する場合には、公知の方法で顆粒剤、錠剤、カプセル剤等に製剤化した後、腸溶性のコーティング物質として、例えば、ベンゾイン、セルロースアセートフタレート等のセルロース誘導体、サリチル酸フェニル、メチルメタクリレート・メタクリル酸共重合体等を用い、公知の方法により腸溶性のコーティングを施すことが好ましい。また、これらの製剤に、例えば公知の甘味剤、保存剤、分散剤、着色剤又は風味剤等、および酸化防止剤、防腐剤、又は粘稠剤の成分を混合してもよい。

【0015】本発明の化合物の投与量は、病状、年齢等により適宜増減することができるが、経口投与の場合、

成人において0.1~5mg/kg/日、好ましくは0.5~1.0mg/kg/日である。また、本発明の化合物の急性毒性及び慢性毒性は認められていない。

【0016】

【実施例】

1. 青ジソからの1-ペリリル-β-D-グルコピラノシドの抽出及び精製

青ジソの葉部(10kg)にメタノール100リットルを加え、室温で3日間抽出した。ろ過した後、抽出液を得る。この操作を3回繰り返した後、60℃以下で約100分の1量まで減圧濃縮し、得られたアルコールエキスにおいて、n-ヘキサンで脂質類を除去し、次にクロロホルムで抽出し、クロロホルム抽出物を得る。クロロホルム抽出物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、クロロホルムメタノール混合溶媒で溶出させた。30%メタノールで溶出する成分を減圧濃縮し、緑褐色油状物質を得た。

【0017】この粗目的画分を分取用TLCでRf0.3-0.4の画分を集めたのち、逆相用(ケムコソルブ5-ODS-H)のカラムに通導し、50%メタノールで溶出し、目的物の溶出部を集め、減圧下に蒸発乾固させて、1-ペリリル-β-D-グルコピラノシド500mgを得た。

【0018】2. 1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシドの合成

アセトブロモグルコース(64.9mmol)26.7gと1-フェランドロール10.0g(64.9mmol)とをエーテル140mlに溶解し、室温で攪拌しながら、炭酸銀15.0gを加え、同じ温度で24時間攪拌する。炭酸銀をろ過して除去した後、減圧下で溶媒を除去して粗反応油を得る。

【0019】この粗反応油をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にかけ、薄層クロマトグラフィーによるスポット(Rf値約0.3)の確認を指標として、該当成分を集め、減圧下溶媒を留去して無色油状物を得た。この油状物をエーテル-石油エーテルから再結晶して、白色結晶の1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシドテトラセート5.2gを得た。

【0020】これをメタノール50mlに溶解し、10%水酸化カリウム水溶液50mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を氷酢酸で中和した後、減圧下でメタノールを除去し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を減圧下で濃縮し、無色油状物を得た。本品をクロロホルム-エーテルから再結晶して、白色結晶の1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシド1.6gを得た。

融点 92.0~95.5℃

IR(KBr): 3400cm⁻¹、1075cm⁻¹、1040cm⁻¹

¹H-NMR(CD₃OD: 270MHz) δ(ppm):

0.90(3H, d, J=6.7Hz)、0.91(3H, d, J=6.7Hz)、1.1-2.2(8H)、3.1-3.4(4H)、3.66(1H, d, J=5.5Hz, 11.9Hz)、3.85(1H, dd, J=2.4Hz, 11.9Hz)、4.01(1H, d, J=11.6Hz)、4.21(1H, d, J=11.6Hz)、4.25(1H, d, J=7.9Hz)、5.73(1H, br s)

¹³C-NMR(CD₃OD: 67.5MHz) δ(ppm): 20.86、21.12、28.01、28.51、30.66、34.25、42.27、63.59、72.49、75.34、75.86、78.64、78.93、103.72、127.19、136.42

【0021】3. 酵素阻害試験

正常及びストレプトゾトシン糖尿病ラットの小腸粘膜をDahlqvistら(アナリティカル・バイオケミストリ、7巻、p18-25, 1964)の方法により調製して得られた糖加水分解酵素類に、基質としてショ糖と試料を加え、生成したグルコースをグルコースオキシダーゼ法を用いた糖測定キット(ペーリンガー・マンハイム社製)で定量した。その結果、ペリロシドAと1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシドとの50%活性阻害率IC₅₀はそれぞれ約1mg/mlであった。

【0022】4. 糖負荷試験

試験動物

ウィスター系ラット(4週齢)を室温25℃、湿度60%、明暗16/8時間の条件で、飼料(日本クレア社: CE-2)と水とを自由摂取で与えて1週間飼育した。16時間絶食させた後、糖負荷試験に供試した。

【0023】試験方法

ペリロシドA、1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシド及び上記で得られた青ジソ抽出物である緑褐色油状物質を10mg/kg体重(青ジソ抽出物は100mg/kg体重)になるように1ccの水に溶解する。さらにショ糖を1g/kg体重となるように溶解して上記のラットにゾンデにて直接胃に投与した。また、対照として、1g/kg体重になるようにショ糖を1ccの水に溶解して投与した。そして、1群5匹として一定時間後、尾静脈より採血して、血糖値を糖測定キットで測定した。その結果を図1に示した。

【0024】図1から明らかなように、対照は砂糖水投与直後に血糖値が上昇しているのに対し、ペリロシドA、1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシド及び青ジソ抽出物を砂糖水と同時に投与したものは血糖値の上昇が、対照に比較して抑制されていることがわかった。

【0025】5. 製剤例

ペリロシドA10重量部と乳糖421.0重量部及び馬鈴薯澱粉50重量部とをよく混合し、これを流動層造粒

機に入れ、結合剤ヒドロキシプロピルセルロース18.75重量部を5%水溶液にして噴霧し、顆粒を得た。次いで、崩壊剤カルボキシメチルセルロースカルシウム20重量部と滑沢剤ステアリン酸マグネシウム15重量部

セルロースアセテートフタレート

5.0重量部

95%エタノール

47.5重量部

酢酸エチルエステル

47.5重量部

【0026】

【発明の効果】本発明の化合物は、糖類の消化を阻害することにより、小腸での糖の吸収を抑制し、食後の血糖

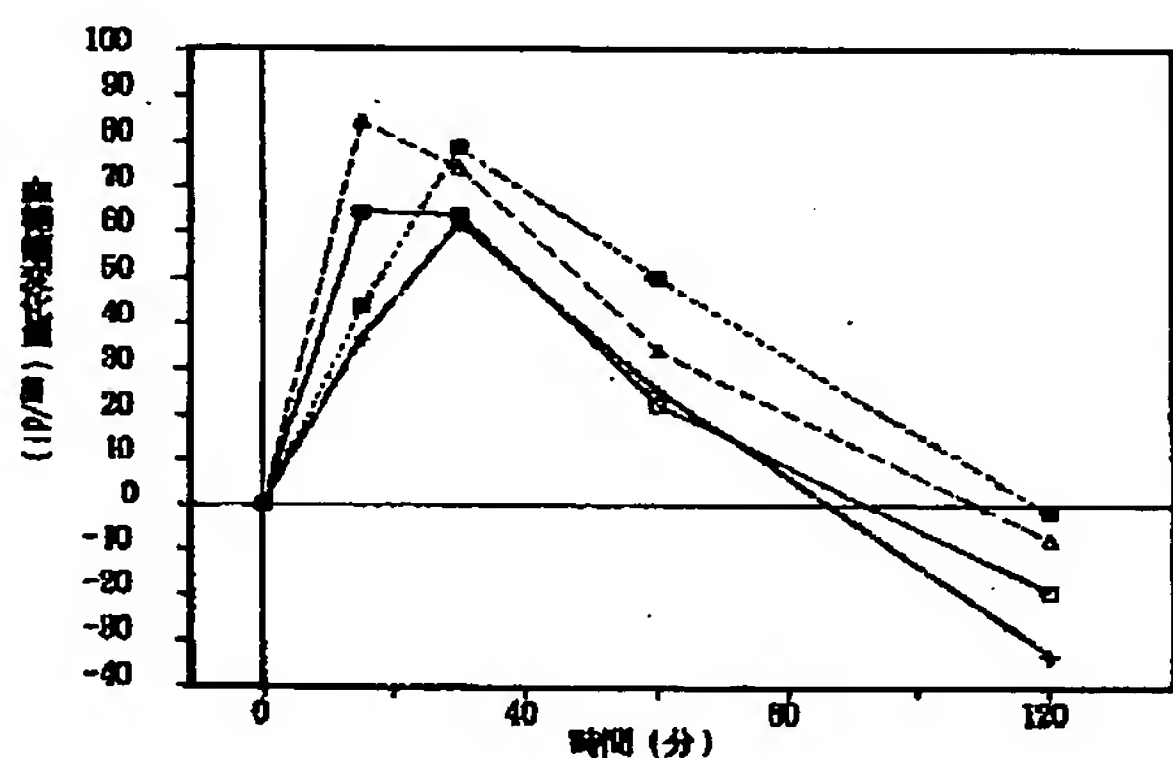
とを添加して混合した。得られた混合物を1錠の重量が125mgとなるようにして、加圧成形し錠剤を得た。この錠剤に下記の処方のコーティング液を噴霧して、腸溶性錠剤を得た。

上昇の抑制や抗肥満活性等が期待できる。

【図面の簡単な説明】

【図1】糖負荷試験の結果を示すグラフである。

【図1】



□ ペリロシド A

+ 1-フェランドリル-β-D-グルコピラノシド

■ 青ジソ抽出物である緑褐色油状物質

△ 対照

フロントページの続き

(72)発明者 中山 充

堺市大野芝町23 大野芝宅舎 4-105